

# Jordi Ríó i Izquierdo.

## Els criteris de Ríó

---

### Els epònims

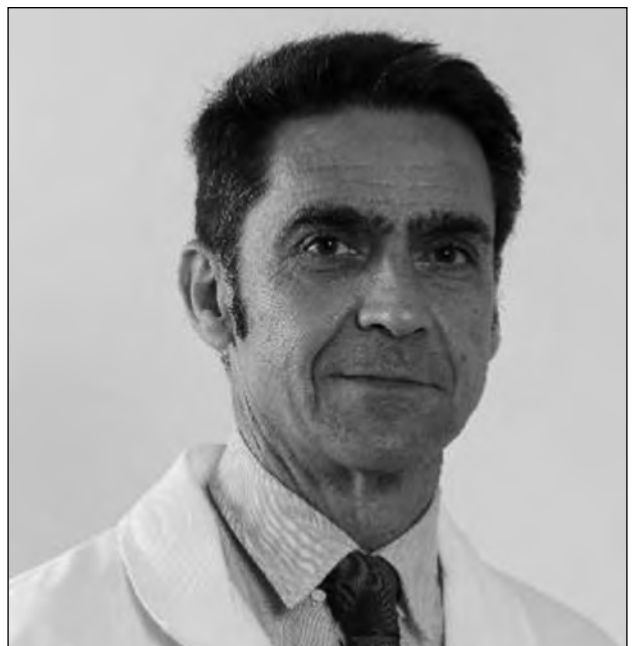
**Criteris de Ríó (Río score).** Puntuació que s'usa per estimar la resposta a la teràpia farmacològica en malalts d'esclerosi múltiple. Es basa en la presència de recidiva clínica (0 si no n'hi ha, 1 si n'hi ha almenys una), increment de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (0 si la puntuació és de 0 punts, 1 si és igual o superior a 1) i el resultat de la ressonància magnètica nuclear (0 si hi ha dos o menys lesions actives, 1 si n'hi ha més de dues) després del primer any de tractament de l'esclerosi múltiple amb interferó  $\beta^{1,2}$ . Aquest sistema prediu la resposta terapèutica inadequada; la puntuació oscil·la entre 0 (baix risc) i 3 (alt risc).

**Criteris de Ríó modificats (Modified Río score).** Aquesta puntuació, que s'usa com el criteri de Ríó per estimar la resposta al tractament de malalts amb esclerosi múltiple, té en compte només les imatges de la ressonància magnètica nuclear i les recidives. En el primer criteri atorga una puntuació de 0 quan les imatges de lesió T2 són iguals o inferiors a 5 i d'1 quan són superiors. El criteri de recidiva compta com 0 si no n'apareix cap, 1 si només n'hi ha una i 2 si n'hi ha més d'una. En aquest cas, les puntuacions també oscil·len de 0 a 3 i tenen un significat similar als criteris de Ríó<sup>1</sup>.

---

### Jordi Ríó i Izquierdo, l'home

Jordi Ríó i Izquierdo (Fig. 1) es va llicenciar en Medicina i Cirurgia a la Universitat de Barcelona (1988) i és doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona (1995). Es va especialitzar en neurologia a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) on treballa com a metge adjunt del Servei de Neurologia-Neuroimmunologia i investigador del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat). En els darrers anys la seva activitat principal de recerca ha investigat com resoldre el problema d'identificar els pacients que responen o no al tractament amb fàrmacs immunomoduladors. Per fer-ho, s'ha centrat en la cerca de marcadors biològics, clínics i radiològics que permetin predir si els pacients tractats respondran adequadament al tractament. A l'actualitat continua treballant en la cerca d'indicadors que podrien ajudar a identificar els pacients amb risc de discapacitat a llarg termini –i que,



**Figura 1.** Jordi Ríó i Izquierdo.

per tant, serien candidats a tractaments més intensos— així com en una millor definició dels objectius primaris dels assaigs clínics.

### Els criteris de Río

La disponibilitat de tractaments parcialment i temporalment eficaços per a l'esclerosi múltiple planteja el problema de la predicció de la resposta terapèutica i com detectar-la el més aviat possible. La inexistència de biomarcadors complica la decisió de saber quan cal interrompre un tractament i iniciar-ne un altre més eficaç, atesa l'habitual variabilitat de la resposta en els pacients. La detecció precoç de la manca de resposta esdevé un aspecte molt rellevant en la cura dels pacients amb aquesta malaltia, ja que la limitada eficàcia dels tractaments més tradicionals, com l'interferó  $\beta$ , aconsella aquesta supervisió per substituir-lo per altres fàrmacs més moderns i potencialment més eficaços. A més, el problema no és només l'aparició de la pèrdua de resposta al tractament, sinó la seva quantificació per saber si és suficient per iniciar un canvi<sup>3</sup>.

Aquesta era la situació cap a la fi de la dècada de 2000, quan un grup de recerca del Cemcat de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, dirigit per Jordi Río, inicià un estudi per avaluar com la ressonància magnètica nuclear (RMN) i els predictors clínics (recidives, progressió) podien permetre l'estimació de la resposta a l'interferó  $\beta$  en els primers dotze mesos de tractament<sup>4</sup>. Amb aquest objectiu iniciaren un estudi prospectiu amb una cohort de 222 pacients amb la forma recidivant-remitent de la malaltia tractats amb aquest fàrmac. Es van classificar en funció de l'aparició de noves lesions en l'RMN, les recidives, l'augment confirmat de la incapacitat o la combinació de les tres variables després d'un any de tractament. Per identificar quins indicadors eren els més adequats per predir la resposta realitzaren una anàlisi de regressió després d'un seguiment de tres anys.

Els resultats mostraren que només la combinació de les noves lesions a l'RMN amb la presència de recidives o la progressió de la discapacitat, o ambdues, permetia identificar els pacients que tindrien una evolució dolenta. Els autors varen concloure: "Els nostres resultats mostren que l'ús combinat de l'RMN i dels paràmetres clínics utilitzats de forma precoç permeten identificar els pacients amb més risc de presentar activitat clínica i progressió a la discapacitat durant el tractament amb interferó  $\beta$  i conseqüentment optimitzar el tractament dels pacients amb resposta baixa o subòptima"<sup>4</sup>.

De forma paral·lela, Río et al.<sup>5</sup> proposaven un algoritme en el qual la presència de lesions actives en l'RMN de control i la presència de recidives i/o progressió de la malaltia aconsellava el canvi del tractament, mentre que la lesió radiològica sense manifestació clínica només suggeria la necessitat d'una supervisió estricta. Fruit d'aquest estudi crearen un instrument nou per predir la resposta al tractament amb fàrmacs modificadors de la malaltia que permetia prendre decisions sobre si mantenir o no aquest tractament. Eren els que des de llavors es coneixen com els criteris de Río (CR, *Río score*), basats en dades radiològiques i clíniques, que recull la taula 1. La puntuació oscil·lava entre 0 i 3. Segons aquesta puntuació, els pacients amb uns CR  $\geq 2$  tenien un risc superior de recidiva o progressió en els dos anys següents que els que tenien puntuacions inferiors<sup>1</sup>. Posteriorment es va demostrar la seva validesa per identificar pacients amb major risc de presentar progressió mentre rebien tractament amb interferó  $\beta$  en una cohort independent<sup>2</sup>.

Quatre anys després de la definició dels CR, els mateixos autors participaren en un nou estudi amb investigadors italians, canadencs i suïssos per millorar el sistema de puntuació emprant les cohorts de l'estudi inicial dels CR<sup>4</sup> i de l'estudi PRISMS<sup>6</sup>. En l'instrument de mesura que s'emprava, basat en els CR, se suprimia la referència a la discapacitat mesurada per l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) i es canviaven els criteris de l'RMN i de

**Taula 1.** Els criteris de Río (*Río score*). (Modificat de Sormani i Stefano<sup>1</sup>.)

Criteri	Troballa	Puntuació
Ressonància magnètica nuclear	≤ 2 lesions actives T2	0
Recidives (brots)	0	0
	≥ 1	1
Augment de la puntuació de l'EDSS* mantinguda durant almenys 6 mesos	< 1 punt	0
	≥ 1	1

\*EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

les recidives (Taula 2). La supressió de l'EDSS vingué donada per la baixa fiabilitat intra i interobservador, especialment en els valors baixos<sup>7</sup>. El nou instrument, anomenat "Criteris de Río modificats" (CRM, *modified Río Score*), mostrà la seva capacitat predictiva en els tractaments amb interferó β i era encara més fàcil d'utilitzar que l'anterior. També en aquest cas, valors ≥ 2 reconeixien els pacients que no responien al tractament<sup>8</sup>.

Ambdós mètodes han esdevingut instruments utilitzats amb èxit per diversos grups per avaluar la progressió de l'esclerosi múltiple després de tractaments diversos, no només amb interferó β<sup>9-15</sup>. Tot i la seva gran utilitat presenten, però, limitacions, comunes per altra banda als altres instruments utilitzats amb aquest objectiu. Així, un estudi recent mostra que cap d'ells té un valor

**Taula 2.** Els criteris de Río modificats (*modified Río score*). (Modificat de Sormani et al.<sup>8</sup>.)

Criteri	Troballa	Puntuació
Ressonància magnètica nuclear	≤ 4 noves lesions T2	0
		1
Recidives (brots)	0	0
	1	1
	≥ 2	2

predictiu positiu superior al 50% i el valor predictiu negatiu tampoc supera el 90%<sup>16</sup>. No obstant això, els CRM tenen una especificitat més elevada (88%), encara que la seva sensibilitat és inferior a la dels CR (19% vs. 40%)<sup>17</sup>. Els CR, però, eren millors per predir la discapacitat futura<sup>18</sup>. Hom ha suggerit també que els CRM poden ser menys útils per prevenir la progressió de la discapacitat<sup>19</sup>. Encara que especialment útils en els dos primers anys, la seva capacitat predictiva pot perdre valor entre els 3 i els 7 anys<sup>20</sup>.

Els CR i els CRM constitueixen a l'actualitat instruments de referència per predir la resposta terapèutica en els malalts amb esclerosi múltiple i per prendre importants decisions sobre si s'ha de prosseguir o no el tractament; això pot permetre un tractament més individualitzat i eficaç dels pacients. Vista l'activitat de recerca del grup que els va originar, no es pot descartar que en un futur proper es disposi d'una nova versió que permeti superar algunes de les limitacions dels instruments actuals.

**NOTA:** Aquest capítol es basa en un article publicat a la revista *Annals de Medicina* dins la sèrie *Eponímia Mèdica Catalana* (*Annals de Medicina*. 2018;101(4):181-3).

## Referències bibliogràfiques

1. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- $\beta$  in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9): 504-12.
2. Río J, Rovira A, Blanco Y, Sainz A, Perkal H, Robles R et al. Respuesta al tratamiento con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. Validación del Río Score. *Rev Neurol*. 2016;63:145-50.
3. Castelló Justribó J. Indicadores precoces de respuesta al tratamiento con interferón en pacientes con esclerosis múltiple. Tesis doctoral. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2016.
4. Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon  $\beta$  in MS. *Mult Scler*. 2009;15:949-53.
5. Río J, Comabella M, Montalbán X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nature Rev Neurol*. 2009;5:553-60.
6. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1 a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498-504.
7. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:58.
8. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:605-12.
9. Freedman M, Ben-Amor AF, Aycardi E, Issard D, Casset-Semanaz F. Assessing a scoring system to predict disease activity in patients with multiple sclerosis: Post hoc analyses of data from clinical trials of subcutaneous interferon beta-1A. *Neurology*. 2014;82(10 Suppl):P3.178.
10. Hyun JW, Kin SH, Jeong IH, Ahn SW, Huh SY, Park MS et al. Utility of the Río Score and Modified Río Score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0129243.
11. Lattanzi S, Danni M, Cerqua R, Taffi R, Provinciali L, Silvestrini M. Prediction of disability progression in fingolimod-treated patients. *J Neurol Sci*. 2015;358:432-4.
12. Balasa R, Maier S, Voidazan S, Hutany A, Bajko Z, Motataianu A et al. Assessment of interleukin-17A, interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 serum titers in relapsing remitting multiple sclerosis patients treated with Avonex, possible biomarkers for treatment response. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(1):93-101.
13. Saposnik G, Pérez Sempere A, Raptis R, Prefasi D, Selchen D, Maurino J. Decision making under uncertainty, therapeutic inertia, and physicians' risk preferences in the management of multiple sclerosis (DIScUTIR MS). *BMC Neurol*. 2016;16:58.
14. Ziemssen T, Kern R, Cornelissen C. Study design of PANGAEA 2.0, a non-interventional study on RRMS patients to be switched to fingolimod. *BMC Neurol*. 2016;16:129.
15. Kantorova E, Poláček H, Bittsanský M, Baranovicová E, Hnilicová P, Cierný D et al. Hypothalamic damage in multiple sclerosis correlates with disease activity, disability, depression, and fatigue. *Neurol Res*. 2017;39:323-30.
16. Río J, Rovira A, Tintoré M, Otero-Romero S, Comabella M, Vidal-Jordana A et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon- $\beta$ -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24:322-30.
17. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M, Perego E, Maida S, Sormani MP et al. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon- $\beta$  in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2015;22:973-80.
18. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remittent multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006;59:344-52.
19. Smith AL, Cohen JA, Hua LH. Therapeutic targets for multiple sclerosis: current treatment goals and future directions. *Neurotherapeutics*. 2017;14:952-60.
20. Raffel J, Gafson AR, Dahdaleh S, Malik O, Jones B, Nicholas R. Inflammatory activity on natalizumab predicts short-term but not long-term disability in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169546.